

Nanopartículas de plata en envases de uso alimentario

Silver nanoparticles in food packaging

Nanopartículas de prata em embalagens alimentares

Alberto Frutos Pérez-Surio^a, Alicia Casasolas Oliver^b

^a Escuela Politécnica Superior. Universidad de Zaragoza. España.

^b Subdirección Provincial de Salud Pública de Zaragoza. Gobierno de Aragón. España.

Cita: Frutos Pérez-Surio A, Casasolas Oliver A. Rev. salud ambient. 2015; 15(2):80-87.

Recibido: 3 de noviembre de 2014. **Aceptado:** 20 de marzo de 2015. **Publicado:** 15 de diciembre de 2015.

Autor para correspondencia: Alberto Frutos Pérez-Surio.

Correo e: ajfrutos@unizar.es

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Zaragoza. Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza.

Financiación: Este grupo no ha contado con ningún tipo de financiación para el desarrollo de su trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

Las nanopartículas de plata son uno de los productos más utilizados en nanotecnología, un sector que está en pleno auge. En este trabajo se revisa la utilización de este tipo de productos en envases con materiales de uso alimentario y su posible toxicidad. La cantidad de plata liberada desde estos envases depende de los cambios en factores como el pH del medio, la temperatura y el tiempo de exposición. La liberación de Ag^+ se debe a la oxidación de las nanopartículas, y este proceso puede estar favorecido por el calentamiento en microondas de los envases que contengan estas nanopartículas con propiedades biocidas.

El efecto adverso mejor descrito en seres humanos en relación con la exposición crónica a plata es la argiria (una decoloración gris azulada permanente de la piel o los ojos). En las evaluaciones de riesgo para la población general, la Organización Mundial de la Salud ha establecido un nivel sin efectos adversos observables en relación con la suma de todas las vías de exposición de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/día. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recomienda no exceder los límites de migración específicos para el grupo de 0,05 mg/L y 0,05 mg/kg en agua y alimentos, respectivamente.

Desde la EFSA se ha propuesto la creación de un registro de aplicaciones de nanotecnologías en el sector de la agricultura, alimentos y piensos para recoger la información necesaria para la evaluación de estos riesgos emergentes. Se hace necesaria una visión holística desde las autoridades competentes en materia de salud ambiental, de seguridad alimentaria y de productos químicos.

Palabras clave: nanopartículas de plata; biocida; envases de uso alimentario; materiales activos.

Abstract

Silver nanoparticles are one of the most used products in the booming nanotechnology sector. In this article we review the use of such products in food packaging materials and their potential toxicity. The amount of silver released from these containers depends on factor changes such as the pH of the medium, temperature and exposure time. The release of Ag^+ is due to oxidation of the nanoparticles, and this process can be favored by microwave heating of packages containing these nanoparticles having biocidal properties.

The best-described adverse effect in humans of chronic exposure to silver is argyria (a permanent bluish-grey discoloration of the skin and/or eyes). In risk assessments for the general population, the World Health Organization has set a non-observable adverse effect level with regard to the sum of all exposure routes of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight/day. The European Food Safety Authority (EFSA) recommends not exceeding the group-specific migration limits of 0.05 mg/l and 0.05 mg/kg in food and water respectively.

The EFSA has proposed setting up a register of applications of nanotechnologies in the agricultural, food and feed sectors to obtain the information needed to assess these emerging risks. A holistic approach from the competent authorities to environmental health and food and chemical safety is required.

Keywords: silver nanoparticles; biocide; food packaging; active food contact materials.

Resumo

As nanopartículas de prata são um dos produtos mais utilizados em nanotecnologia, um setor em franca ascensão. Neste trabalho é efetuada uma revisão sobre a utilização deste tipo de produtos em embalagens de contacto com alimentos e a sua possível toxicidade. A quantidade de prata libertada por estas embalagens depende de fatores como o pH do meio, a temperatura e o tempo de exposição. A libertação de Ag^+ deve-se à oxidação das nanopartículas e este processo pode ser favorecido pelo aquecimento em microondas das embalagens que contenham estas nanopartículas com propriedades biocidas.

O efeito adverso melhor descrito em seres humanos relacionado com a exposição crónica a prata é a argiria (uma coloração cinza-azulado permanente da pele e/ou dos olhos). Nas avaliações de risco para a população em geral a Organização Mundial de Saúde estabeleceu um nível sem efeitos adversos observáveis em relação com a soma de todas as vias de exposição de $5 \mu\text{g/kg}$ de peso corporal/dia. A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) recomenda não exceder os limites de migração específicos para o grupo de $0,05 \text{ mg/l}$ e $0,05 \text{ mg/kg}$ na água e nos alimentos, respetivamente. A EFSA propôs um registo de aplicações de nanotecnologias nas áreas da agricultura e alimentação humana e animal para a recolha de informação necessária à avaliação destes riscos emergentes. É necessária uma visão holística por parte das autoridades competentes em matéria de saúde ambiental, de segurança alimentar e de produtos químicos.

Palavras-chave: nanopartículas de prata; biocida; embalagens alimentares; materiais ativos de contacto com alimentos.

INTRODUCCIÓN

Los avances tecnológicos en el campo de nanotecnología están conllevando un rápido incremento de la utilización de nanomateriales, que posiblemente se convertirán en fuente de una gran diversidad de nanopartículas de origen industrial en el entorno natural¹. Aplicaciones en diversas áreas económicas como la industria textil, electrónica, farmacéutica, alimentaria, cosmética y cerámica son solo algunos ejemplos de los campos donde comienzan a utilizarse y que suponen una amplia red de producción y distribución de los nanomateriales¹.

La nanotecnología es una ciencia multidisciplinar que está teniendo un gran auge en la actualidad, ya que proporciona productos (nanopartículas) con nuevas propiedades fisicoquímicas y una gran cantidad de aplicaciones. Sin embargo, muchas de las propiedades que hacen útiles a estos materiales pueden, de igual forma, constituir fuentes potenciales de riesgos toxicológicos dependiendo de las concentraciones, dimensiones, formas, cristalización, agregación, química superficial y tipo de célula con la que interactúan². La exposición humana a estas nanopartículas, como sucede con la mayor parte de los productos tóxicos ambientales, se puede producir principalmente por las vías respiratoria (nanopartículas suspendidas en el aire), dérmica (nanopartículas ambientales, así como desde cosméticos) y oral (desde los alimentos y envases de uso alimentario, así como desde el agua)³. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) recomienda no exceder los límites de migración específicos para el grupo de $0,05 \text{ mg/L}$ y $0,05 \text{ mg/kg}$ en el agua y los alimentos, respetivamente.

Se estima que, tan solo en 2004, se produjeron en torno a 10 000 t de nanopartículas, incluyendo no solo los sectores industriales, sino también campos como la agricultura y la remediación medioambiental⁴. La inversión en este tipo de nanotecnologías en 2005 fue de 10 billones de dólares en todo el mundo, habiendo sido estimado que este valor se incremente hasta unas cantidades cercanas al trillón de dólares en 2015; por tanto, su desarrollo es actualmente ya una realidad.

APLICACIONES

Dentro de esta amplia gama de materiales existentes, destacan por sus aplicaciones y las cantidades de producción los nanomateriales basados en metales como el titanio (en forma de dióxido de titanio, TiO_2) y plata (Ag). El primero de ellos sirve como protector solar (filtro UV)⁵ y como pigmento para la producción de pinturas, mientras que la plata tiene un uso más extendido en productos de consumo gracias a su capacidad como agente antimicrobiano y sus bajos costes de producción⁶. Otros ejemplos son la utilización de nanotubos de carbono o fullerenos para la fabricación de raquetas de tenis, monitores y pantallas, e híbridos con proteínas para la producción de jabón, champú y detergente. Además, se espera que, con sus avances en el campo de la industria de la tecnología del medio ambiente, se logre la reducción en la producción de residuos y el uso de materias primas, la disminución de contaminación industrial, la mejora de producción de agua potable y la mejora de la eficiencia de producción energética⁷.

Algunos de los principales materiales comercializados que se utilizan en la nanotecnología son los basados en

plata (Ag), siendo utilizados en numerosos productos de consumo que incluyen textiles, productos de cuidado personal, zeolitas en envases de uso alimentario (envases activos e inteligentes que mejoran la conservación de alimentos), aditivos de lavado, electrodomésticos, productos agrícolas, pinturas y complementos alimenticios. Aunque también están adquiriendo una especial importancia en usos relacionados con la medicina, por su uso para la fabricación de sprays antisépticos para la desinfección de aire y superficies⁸. Acotando el uso de las nanopartículas de plata (AgNP) se puede destacar su utilización en la fabricación de materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos, ya que por sus propiedades biocidas pueden eliminar hasta en un 90 % el crecimiento de microorganismos en los alimentos⁹. De esta forma son una alternativa a otros métodos de conservación de alimentos y productos alimenticios, como son la radiación, el tratamiento térmico, el almacenamiento a baja temperatura, o la introducción de aditivos antimicrobianos¹⁰.

La EFSA ha realizado un inventario que proporciona una visión general de la nanotecnología en el sector de la alimentación, ya que recoge sus aplicaciones actuales y futuras, examina la normativa en este ámbito (tanto en la Unión Europea - UE - como en terceros países) y recopila los datos toxicológicos disponibles hasta el momento sobre estos materiales y las evaluaciones de riesgo específicas que se han llevado a cabo en este ámbito en los últimos años¹¹.

El inventario recopila 633 registros, que incluyen 55 nanomateriales y 12 aplicaciones, procedentes todas ellas de búsquedas bibliográficas (más de 9000 referencias), de consultas a webs de empresas de alimentación y de cuestionarios enviados a institutos de investigación, industrias alimentarias, consultores y otros expertos.

El mayor número de registros corresponde a nanopartículas de plata y de TiO_2 , aunque se incluyen materiales muy diversos, como otros metales, óxidos metálicos, compuestos orgánicos, arcillas, etc.

Las principales aplicaciones descritas son como aditivos alimentarios y en materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos. Se espera el desarrollo futuro para nuevos alimentos y aditivos, materiales en contacto con alimentos, encapsulación de pesticidas y biocidas, así como adsorbentes de patógenos y micotoxinas.

EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO

Respecto a los datos toxicológicos, se han encontrado 691 registros sobre pruebas de toxicidad

realizadas con diferentes nanomateriales. La mayor información toxicológica está disponible para sílice, TiO_2 y plata, e incluyen estudios de citotoxicidad, genotoxicidad, toxicidad de dosis repetidas y estudios de biocinética. No obstante, las incertidumbres y los resultados contradictorios se mantienen, y en la mayor parte de los casos concluyen recomendando más estudios para evaluar la posible absorción y toxicidad de estos nanomateriales. Se han realizado un número muy limitado de evaluaciones de riesgo de aplicaciones específicas de la nanotecnología en alimentación animal o humana. La mayoría se centra en la evaluación de la toxicidad o la liberación de las nanopartículas y la principal incertidumbre se encuentra asociada a los datos de exposición en seres humanos (teniendo que extrapolar la información desde otras fuentes de evidencia, introduciendo incertidumbre en las estimaciones). Cabe destacar la publicación de la opinión del Comité científico de los riesgos sanitarios emergentes y recientemente identificados (SCENIHR, por sus siglas en inglés) sobre las AgNP en junio de 2014¹². En la misma se indica que el efecto adverso mejor descrito en seres humanos en relación con la exposición crónica a plata es una decoloración gris azulada permanente (argiria o argirosis) de la piel o los ojos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido, para la población general, un nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) en relación con la suma de todas las vías de exposición de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/día. En trabajadores, el valor umbral límite de plata metálica es 0,1 mg/m^3 , y 0,01 mg/m^3 para sales de plata.

Se ha revisado la legislación actual en la UE, y aunque por el momento solo se incorpora la definición de nanomaterial en algunas normativas concretas, existe una propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a los nuevos alimentos¹³ que proporciona una base legal para regular los nanomateriales y la aplicación de la nanotecnología en los productos alimenticios.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En las búsquedas de estudios en las principales fuentes de datos biomédicas se encuentra que se describen las nanopartículas como partículas de tamaño nanométrico, de nanoescala en tres dimensiones, incluyendo materiales nanocristalinos; nanocápsulas; nanopartículas metálicas; dendrímeros, y puntos cuánticos. Se destacan como usos de las nanopartículas los sistemas de administración de fármacos y la focalización del cáncer y del diagnóstico por la imagen. El año de introducción en *Medical Subject Headings* (MeSH) fue 2007, que es el vocabulario tesauro de la *National Library of Medicine*; el lenguaje controlado

utilizado para la indización de artículos de *PubMed* (para consultar *Medline*).

En EMBASE, base de datos biomédica y farmacológica producida por Elsevier, describe las nanopartículas de metal como nanopartículas producidas a partir de metales cuyos usos incluyen biosensores, óptica, y catalizadores. En las aplicaciones biomédicas las partículas con frecuencia implican los metales nobles, en especial oro y plata. El término nanopartículas fue introducido en el tesoro Emtree en el año 2007; la indexación anterior era nanoestructuras (2003-2006). Como sinónimos indica milimicroesfera; nanopartículas; partículas a nanoescala. Según el diccionario de Dorland, nanopartícula es una pequeña partícula de una unidad biológica, 50 nm o menos de diámetro; esféricas o en forma de cápsula pueden ser examinados para ver si ellos interactúan como se desee con medicamentos u otras sustancias¹⁴. El término nanopartículas de plata recupera 3914 registros (consulta realizada el 10/10/2014). Se agregó este término a Emtree en 2010.

Todavía no existen conclusiones definitivas en cuanto a la toxicidad de los distintos nanomateriales nombrados. Los informes y publicaciones realizados hasta la fecha ponen de manifiesto la necesidad de disponer de más datos para evaluar correctamente los riesgos que pueden suponer¹⁵. En principio, se considera que los efectos tóxicos de los distintos nanomateriales dependen del tamaño y la forma de los mismos, junto con sus propiedades físicoquímicas, como su contenido elemental, estado de agregación/aglomeración, química superficial, etc. Se entiende que los materiales formados a base de metales como los óxidos metálicos presentan mayores riesgos, ya que sus efectos pueden ser debidos a las propias características de las nanopartículas o a sus correspondientes especies disueltas¹⁶.

El uso responsable de estos elementos manufacturados en materiales de consumo requiere un mejor conocimiento de estas características para poder identificarlo y conocer el alcance que pueden llegar a tener en el entorno.

MECANISMO DE ACCIÓN

La producción y aplicación de AgNP en los productos de consumo es principalmente debida a sus propiedades antibacterianas, debidas a la liberación de iones plata (Ag^+) desde su superficie, que provoca su gran utilidad para muchas aplicaciones en la vida del ser humano. Sin embargo, muchos productos con plata ya habían sido utilizados en el pasado, para artículos de joyería, producción de monedas, aplicaciones

dentales, fabricación de espejos y recubrimientos antimicrobianos¹⁷.

Las principales propiedades físicoquímicas que caracterizan este tipo de nanopartículas incluyen su tamaño, la carga superficial, absorbancia en el ultravioleta visible y la composición del revestimiento¹⁸.

El tamaño de partícula influye en la reactividad de la misma, definiendo su superficie específica (relación área superficial/masa) y aumentando el número de centros activos que puedan entrar en contacto con organismos o moléculas. La reactividad a estos niveles de tamaño tan pequeños es potencialmente mucho mayor que a otros tamaños de partícula superiores¹⁶. Además, también está relacionado con la capacidad de disolución de éstas en soluciones acuosas y la liberación de Ag^+ .

La carga superficial de las nanopartículas está directamente influenciada por la composición de su recubrimiento, adquiriendo diferentes propiedades en consecuencia, como capacidad de solubilización o potencial eléctrico¹⁶.

Debido a su carácter metálico, las nanopartículas de plata tienen además propiedades ópticas específicas. Su absorbancia es generalmente debida a la excitación o a las oscilaciones colectivas en la conducción de electrones irradiados por estímulos lumínicos¹⁶.

Dadas todas las aplicaciones que tiene en una gran variedad de productos de consumo, es de esperar que se liberen grandes cantidades de este tipo de nanopartículas en medios acuáticos.

Siendo a su vez, por sus propiedades intrínsecas, una fuente de liberación de agregados de nanopartículas de plata y plata disuelta, que posiblemente produzcan una serie de efectos tóxicos sobre los organismos acuáticos, suponiendo por tanto una serie de riesgos para los organismos que habitan este tipo de ambientes^{1,19}.

Los procesos más importantes para la biodisponibilidad de nanopartículas de plata son los de aglomeración o agregación de nanopartículas para la formación de unas de mayor tamaño, la oxidación de plata en estado metálico, Ag^0 , a forma iónica, Ag^+ , la disolución de iones plata, la especiación y solubilización de iones plata en solución y la reacciones de modificación de la reactividad de AgNP. Las fases sólidas de mayor relevancia para la solubilización de plata en un medio son el cloruro de plata, AgCl , y sulfuro de plata²⁰, Ag_2S .

ECOTOXICIDAD

Para evaluar el comportamiento de la AgNP presente en envases de uso alimentario que alcance el medio ambiente, especialmente en un medio acuoso, es esencial considerar su estabilidad en función del tamaño de partícula y dispersión coloidal. Tamaños de AgNP muy pequeños serán probablemente transportados en la fase acuosa, provocando una mayor facilidad para su interacción con los organismos presentes. Si el tamaño de estas nanopartículas va aumentando por acción de procesos de aglomeración, éstos se vuelven menos móviles, tendiendo a procesos de sedimentación y, por tanto, disminuyendo su biodisponibilidad para los organismos del medio, a excepción de los bentónicos y demás situados en los fondos¹⁸. Este proceso de agregación/deposición también se ve influenciado por otros factores como la temperatura, la fuerza iónica, la concentración de partículas y el pH, entre otros⁴.

El transporte de las partículas coloidales está determinado por procesos de convección y difusión, así como de fuerzas externas predominantes; mientras que la posibilidad de adhesiones con otras partículas o superficies está controlada por fuerzas de interacción coloidal de corta distancia⁴.

Otro factor a tener en cuenta es la carga superficial, que depende del recubrimiento que puedan tener las nanopartículas. En estado natural, sin modificaciones artificiales, la superficie de AgNP tiene normalmente carga neta negativa a pH neutro. En cambio, si el recubrimiento contiene ácidos débiles en su superficie, la carga dependerá fuertemente del pH del medio en que se encuentre. Si la carga superficial es neutralizada en función del pH existente, se producen fenómenos de aglomeración y se favorece, finalmente, su sedimentación¹⁸.

La disolución de AgNP implica una reacción de oxidación inicial en la superficie, pasando del estado elemental Ag (0) a forma iónica (Ag⁺), con un posible ligamiento posterior para su solubilización. El agente oxidante para la formación de iones plata suele ser el oxígeno, produciendo entonces una serie de especies reactivas oxigenadas¹⁸. Estas reacciones tienen una gran relevancia puesto que pueden ser las causantes de producir efectos tóxicos mediante la liberación de iones plata, o al menos, para contribuir sustancialmente a la producción de efectos biológicos adversos¹⁷.

El pH del medio no solo influye sobre las nanopartículas en cuanto a su carga superficial, sino que también los procesos de oxidación y producción de iones de plata se verán influenciados. La disolución de AgNP

se ha comprobado que es más eficiente a bajos niveles de pH. Estos datos son importantes en la consideración de que para aguas naturales el pH suele oscilar en un intervalo de 6 a 8,5, y en experimentación toxicológica con organismos acuáticos en medios artificiales también suele estar comprendida entre valores neutros⁸.

Pese a toda la información sobre las características físico-químicas y las estimaciones de los posibles destinos de las nanopartículas de plata en diferentes escenarios, los posibles efectos sobre el medio ambiente y la salud humana han ido aumentando progresivamente la preocupación de la comunidad científica por su uso masivo y producción sin tener todavía un claro entendimiento de su comportamiento específico en sistemas acuáticos y biológicos. Esto es debido a que tan pronto como las AgNP son liberadas, ya sea en el aire, en aguas naturales, en medios experimentales o en fluidos biológicos, sus propiedades comienzan a modificarse y a sufrir transformaciones que influyen en su transporte, destino y posible toxicidad¹⁸.

Los procesos de transformación se deben en muchas ocasiones a la interacción biológica con organismos del medio donde se encuentran. Esta interacción puede ser fomentada por la presencia de ligandos bióticos liberados en el medio con la presencia de las nanopartículas, produciendo un incremento de la disolución de dichas partículas y aumentando su biodisponibilidad. El tamaño de las mismas juega un papel crucial en estos procesos, puesto que para tamaños más pequeños la disolución es un proceso más rápido y se produce un aumento en el consumo de las nanopartículas por parte de los organismos¹⁸.

Este consumo se puede definir como la penetración de las nanopartículas (o las especies disueltas) en la célula del organismo, teniendo tres mecanismos principales para este proceso: a través de microporos de la pared celular (caso de hongos, plantas y algas) o de la membrana celular; por canales iónicos o portadores de proteínas, o por endocitosis. En el caso del primer mecanismo, la existencia de una pared celular supone una barrera inicial para impedir la entrada de cualquier sustancia en la célula. Sin embargo, para unos determinados tamaños, comprendidos entre 5 y 20 nm, existen microporos por los que pueden penetrar en el organismo. De esta manera se espera que AgNP y ciertos agregados de nanopartículas puedan pasar por estos poros y se pongan en contacto con la membrana plasmática interior⁴.

La interacción que ya en su interior se produce puede llevar a la formación de un número mayor de poros de mayor tamaño, que finalmente suponga la entrada de una mayor cantidad de AgNP. En los procesos de endocitosis,

la membrana plasmática forma una estructura en forma de cavidad que rodea la nanopartícula, provocando finalmente su ingestión al interior de la célula. En cualquiera de estos casos, una vez entra en la célula, esta puede ligarse con los distintos tipos de orgánulos que la componen e interferir en sus procesos metabólicos⁴.

EFFECTOS ADVERSOS

Los estudios sobre los efectos adversos que pueden observarse por la presencia de nanopartículas de plata son escasos, siendo en su mayoría realizados sobre algas, plantas u hongos.

Dentro de los efectos producidos, se diferencia entre directos e indirectos. Los efectos directos que pueden producir estarán determinados principalmente por su composición química y su reactividad superficial, actuando en muchas ocasiones como catalizadores de reacciones redox. Su elevada área superficial produce la presencia de gran cantidad de centros activos de la partícula que conducen a una mayor reactividad con los organismos presentes. La penetración de AgNP en las paredes celulares y membranas produce unos impactos sobre procesos fotosintéticos y respiratorios que se producen en su interior¹⁷.

Además, también se ha observado que provocan alteraciones en las membranas celulares, con incrementos anómalos de su porosidad, interrumpiendo la capacidad celular para la regulación del transporte a través de la membrana⁴. Este incremento de la porosidad también se traduce en un incremento de la entrada de AgNP en la célula.

Por otro lado, se observan otros efectos indirectos como las restricciones físicas, debidos principalmente a la liberación de iones tóxicos y la producción de especies oxigenadas reactivas. Además, también pueden tener funciones como portadores de otros contaminantes, aumentando o reduciendo la biodisponibilidad de otras sustancias tóxicas.

Un ejemplo importante de peligro físico que puede producirse, es la acumulación de AgNP sobre la superficie de organismos fotosintéticos, ya que puede inhibir la actividad fotosintética de los mismos por efecto sombra. Esto es debido a la reducción de la luz disponible, más que a la propia toxicidad de las nanopartículas en sí. Aunque el efecto que puedan producir las AgNP sobre los rendimientos fotosintéticos parece ser mucho menos relevante que el que puedan causar los iones de plata liberados¹. Estos iones producen efectos como la inhibición de enzimas respiratorias y la inducción de situaciones de estrés oxidativo bajo la generación de

especies oxigenadas reactivas. Como consecuencia se producen reducciones en el crecimiento celular y disminuciones en los rendimientos de la fotosíntesis⁴.

Por otro lado, también existen efectos positivos inducidos por la interacción entre nanopartículas de plata y organismos vivos. Debido a sus propiedades antimicrobianas, se pueden ver favorecidos procesos de germinación y crecimientos más vigorosos, además de aumentar la fuerza y resistencia de plantas a situaciones de estrés. Al mismo tiempo, las AgNP pueden contener nutrientes en sus superficies que pueden ser esenciales para el crecimiento del organismo, así como se habló de portadores de contaminantes, debido a su alta reactividad y a su índice de superficie específica⁴.

La temática de los estudios sobre el comportamiento y la caracterización de las nanopartículas es todavía reciente, existiendo aún muchas incógnitas por resolver¹.

Sin embargo, lo que es seguro es la relevancia de este tipo de estudios, dado el ritmo de llegada al mercado de productos que contienen nanomateriales. Dichos productos, especialmente en el caso de envases de uso alimentario, al final de su vida útil o a lo largo de su uso, liberarán los nanomateriales en el medio ambiente, donde todavía se desconocen la mayor parte de sus efectos sobre la salud humana y ambiental^{1,8}.

Para conocer el potencial tóxico de las nanopartículas de plata, es esencial entender su comportamiento químico y biológico. Otro de los principales puntos de relevancia es conocer las cantidades de plata que se pueden verter sobre el medio ambiente desde los productos de consumo en los que están presentes.

GESTIÓN DEL RIESGO

El desarrollo de la nanotecnología, no obstante, tiene que ir acompañado de estudios de toxicidad, con evaluación del riesgo para la salud humana y el medio ambiente, incluyendo estudios de ecotoxicidad. Actualmente, apenas existe alguna legislación específica sobre la nanotecnología y los nanomateriales^{21,22}, aunque estos están dentro de la definición de "sustancia" incluida en el Reglamento europeo sobre sustancias y preparados químicos²³ (denominado REACH; acrónimo de registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y preparados químicos). En este sentido, la EFSA publicó una guía de orientación para evaluar los riesgos de las aplicaciones de la nanociencia y de las nanotecnologías en los alimentos y en la cadena alimentaria²⁴. Una de sus recomendaciones consistía en la necesidad de desarrollar, mejorar y validar metodologías rutinarias para estudiar en profundidad la toxicidad de las nanopartículas, dado

el creciente número de nuevos nanomateriales que hay en el mercado. El interés internacional despertado se muestra en el número de publicaciones aparecidas sobre las distintas técnicas de detección; en el año 2014 un estudio promovido por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) plantea las medidas de conductividad, mientras que en un segundo estudio se opta por citometría de flujo y dispersión de luz y fluorescencia de rojo, si bien ya el interés de la Agencia en esta materia se remonta a 2007²⁵.

El Reglamento de productos biocidas²⁶ regula la comercialización y el uso de los biocidas que se utilizan para proteger a los seres humanos, animales, materiales o productos contra organismos nocivos, como plagas o bacterias, gracias a la acción de las sustancias activas que contienen dichos productos biocidas. Las nanopartículas de plata tienen efectos biocidas y se contemplan caso por caso por parte del Comité de Productos Biocidas de la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) que actúa según el artículo 75 del Reglamento. En dicho Reglamento indica que se revisará y se concederá la autorización según el artículo 19.1.f) *"en el caso de uso de nanomateriales en el biocida, se ha evaluado específicamente el riesgo para la salud humana y animal y el medio ambiente"*.

CONCLUSIÓN

Con la generalización en el uso de nanotecnología, especialmente en productos de consumo diario como los envases de uso alimentario, nos encontramos ante un riesgo emergente de exposición en humanos, cuyos efectos en salud deben ser revisados con cautela.

La publicación de la opinión del SCENIHR¹² destaca que el efecto adverso mejor descrito en seres humanos en relación con la exposición crónica a plata es una decoloración gris azulada permanente (argiria) de la piel o los ojos. Las evaluaciones actuales de riesgo en seres humanos se basan principalmente en el desarrollo de esta argiria. En los trabajadores el valor umbral límite de plata metálica es 0,1 mg/m³, y 0,01 mg/m³ para sales de plata. Para la población general, la OMS establece un NOAEL en relación con la suma de todas las vías de exposición de 5 µg/kg de peso corporal/día. La EFSA recomienda no exceder los límites de migración específicos para el grupo de 0,05 mg/L y 0,05 mg/kg en agua y alimentos, respectivamente. Sin embargo todavía no se ha realizado de forma detallada una evaluación del riesgo de nanopartículas de plata debido a la muy poca información disponible.

Cabe destacar que, en muchos estudios, se ha encontrado que la liberación de plata iónica es la causa principal de la toxicidad (en los seres humanos y en el ambiente), sin embargo, un número creciente de estudios encontró que esta liberación no puede por sí sola explicar los efectos tóxicos observados.

En relación con el riesgo asociado a la difusión de mecanismo de resistencia con el uso de AgNP, no hay documentación disponible por el momento. Esto representa una importante falta de conocimiento y abre las puertas a nuevos proyectos de investigación.

Se recomienda que los posibles efectos sobre la salud humana y el medio ambiente, consecuencia de la exposición a nanopartículas de plata presentes en materiales que entren en contacto con alimentos, formen parte de las futuras líneas de investigación a nivel nacional e internacional. El avance en el conocimiento científico técnico debe tener su reflexión en medidas legislativas o administrativas adoptadas por agencias e instituciones europeas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro E, Piccapietra F, Wagner B, et ál. Toxicity of silver nanoparticles to *Chlamydomonas reinhardtii*. *Environ. Sci. Technol.* 2008; 42(23):8959–64.
2. Soguero-González D, Castillo-Álvarez J, Desdín-García LF. Security system to elaborate carbon nanoparticles at laboratory scale. *Rev. salud ambient.* 2012; 12(1):46-51.
3. Gutiérrez-Praena D, Jos A, Pichardo S, et ál. New toxic risks due to nanoparticles exposure. *Rev. Toxicol.* 2009; 26:87-92.
4. Navarro E, Baun A, Behra R, et ál. Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi. *Ecotoxicology.* 2008; 17(5):372–86.
5. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Opinion on titanium dioxide (nano form). [actualizado en 2014; citado el 13/10/2014] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_136.pdf.
6. Osborne OJ, Johnston BD, Moger J, et ál. Effects of particle size and coating on nanoscale Ag and TiO₂ exposure in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Nanotoxicology* 2013; 7(8):1315-24.
7. Wiesner MR, Lowry GV, Dionysiou D, Biswas P. Assessing the risk of manufactured nanomaterials. *Environ. Sci. Technol.* 2006; 40(14):4336-45.
8. Xiu ZM, Zhang QB, Puppala HL, et ál. Negligible particle-specific antibacterial activity of silvernanoparticles. *Nano Lett.* 2012; 12(8):4271–5.
9. ObservatoryNano. Nanotechnology in Agrifood sector. Market Report. Prepared by the technology centre ASCR. [actualizado

- en 2009; citado el 01/11/2014] Disponible en: http://nanopinion.eu/sites/default/files/full_report_nanotechnology_in_agrifood_may_2009.pdf.
10. Brody AL, Bugusu B, Han JH, et ál. Scientific status summary. Innovative food packaging solutions. *J. Food Sci.* 2008; 73(8):R107-R116.
 11. RIKILT, JRC. Inventory of Nanotechnology applications in the agricultural, feed and food sector. EFSA supporting publication 2014:EN-621. [actualizado en 2014; citado el 13/10/2014] Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/621e.pdf>.
 12. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance. [actualizado en 2014; citado el 13/10/2014] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_039.pdf.
 13. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a los nuevos alimentos. COM(2013) 894 final, 18.12.2013.
 14. Diccionario médico de Dorland, 32ª edición. [actualizado en 2011; citado el 01/10/2014] Disponible en: <http://www.dorlands.com>.
 15. Aschberger K, Micheletti C, Sokull-Klüttgen B, Christensen FM. Analysis of currently available data for characterizing the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health-lessons learned from four case studies. *Environ. Int.* 2011; 37(6):1143-56.
 16. Auffan M, Rose J, Wiesner MR, Bottero JY. Chemical stability of metallic nanoparticles: a parameter controlling their potential cellular toxicity in vitro. *Environ Pollut.* 2009; 157(4):1127-33.
 17. Eckelman MJ, Graedel TE. Silver emissions and their environmental impacts: a multilevel assessment. *Environ. Sci. Technol.* 2007; 41(17):6283-9.
 18. Piccapietra F. Colloidal stability of silver nanoparticles and their interactions with the alga *Chlamydomonas reinhardtii*. Zurich: ETH. 2012. [actualizado en 2012; citado el 01/10/2014] Disponible en: <http://e-collection.library.ethz.ch/eserv/eth:5853/eth-5853-02.pdf>.
 19. He D, Dorantes-Aranda JJ, Waite TD. Silver nanoparticle-algae interactions: oxidative dissolution, reactive oxygen species generation and synergistic toxic effects. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46(16):8731-8.
 20. Behra R, Sigg L, Clift MJD, et ál. Bioavailability of silver nanoparticles and ions: from a chemical and biochemical perspective. *J. R. Soc. Interface.* 2013; 10(87):2013.0396. [actualizado en 2013; citado el 01/10/2014] Disponible en: <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/royinterface/10/87/20130396.full.pdf>.
 21. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, y al Comité Económico y Social Europeo. Segunda revisión de la normativa sobre los nanomateriales. COM (2012) 572 final, 3.10.2012.
 22. Reglamento Delegado (UE) nº 1363/2013 de la Comisión, de 12 de diciembre de 2013, por el que se modifica el Reglamento (UE) nº 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor, en lo relativo a la definición de "nanomaterial artificial". DOUE nº 343, de 19 de diciembre.
 23. Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) nº 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) nº 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión. DOUE nº 396, de 30 de diciembre.
 24. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion. Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. *EFSA Journal* 2011;9(5):2140.
 25. Savage N, Thomas TA, Duncan JS. Nanotechnology applications and implications research supported by the US Environmental Protection Agency STAR grants program. *J. Environ. Monit.* 2007; 9(10):1046-54.
 26. Reglamento (UE) nº 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de mayo de 2012 relativo a la comercialización y el uso de los biocidas. DOUE nº 167, de 27 de junio.